

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 23 966.9

**Anmeldetag:** 27. Mai 2003

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE

**Bezeichnung:** ·Neue langwirksame Arzneimittelkombinationen  
zur Behandlung von Atemwegserkrankungen

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Dezember 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

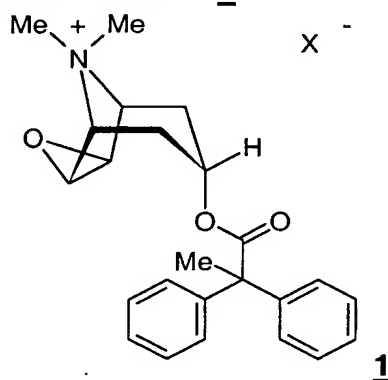
Agurks

## Neue langwirksame Arzneimittelkombinationen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis eines neuen Anticholinergikums und eines neuen langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

### Beschreibung der Erfindung

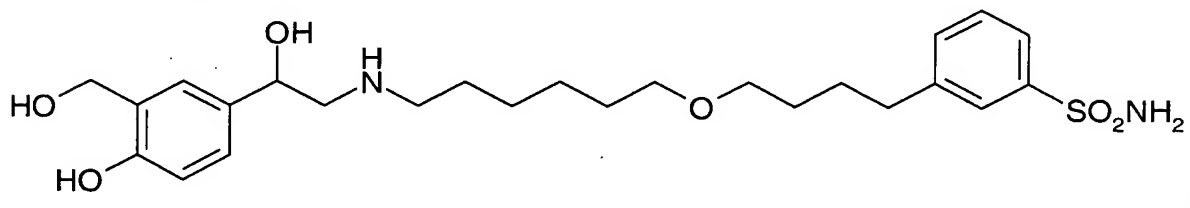
- Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen enthaltend neben einem Anticholinergikum der Formel 1



worin

- X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeuten,

die Verbindung der Formel 2



gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomeren oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und Solvate, gegebenenfalls in Kombination mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin  
 X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe  
 Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat,  
 bevorzugt Bromid, bedeutet.

5

Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin  
 X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe  
 Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

10 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel 1, in dem  
 X<sup>-</sup> für Bromid steht.

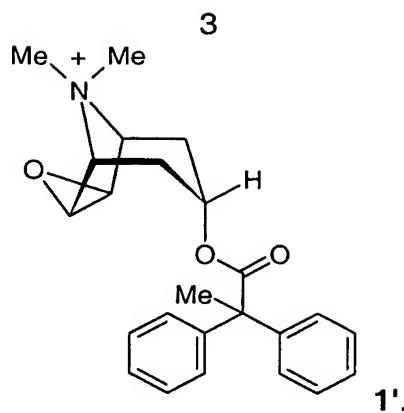
Die Verbindungen der Formel 1 sind aus der WO 02/32899 bekannt.

15 Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,  
 insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder  
 obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn das  
 Anticholinergikum der Formel 1 gemeinsam mit der Verbindung der Formel 2 zur  
 Anwendung gelangt. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die  
 20 erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung  
 einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der  
 Fall ist. Dadurch lassen sich als ein weiterer positiver Aspekt der vorliegenden  
 Erfindung gegebenenfalls unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie bei der  
 Applikation von Betamimetika auftreten können, vermindern. Als unerwünschte  
 25 Nebenwirkungen sind in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben die  
 durch Betamimetika gegebenenfalls verursachten stimulierenden Wirkungen am  
 Herzen, insbesondere die Tachycardie, verstärktes Herzklopfen, Angina-pectoris-  
 artige Beschwerden sowie Arrhythmien.

30 Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation  
 innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation  
 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß  
 bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer  
 einzigen Formulierung.

35

Eine gegebenenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende  
 Bezugnahme auf die Verbindung 1' ist als Bezugnahme auf das in den Salzen 1  
 enthaltene pharmakologisch aktive Kation der nachstehenden Formel anzusehen



Bei den vorstehend genannten Arzneimittelkombinationen können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Eine Bezugnahme auf das Betamimetikum der Formel 2 schließt eine Bezugnahme auf die jeweiligen Enantiomere (R oder S) oder deren Gemische mit ein, wobei dem R-Enantiomer der Verbindung im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine besondere Bedeutung zukommt. Verfahren zur enantioselektiven Darstellung der Enantiomere der Verbindung der Formel 2 sind im Stand der Technik bekannt. Die Verbindung 2 kann erfindungsgemäß ferner in Form ihrer Salze, sowie ihrer Hydrate oder Solvate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindung 2 eine Bezugnahme auf deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit eingeschlossen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze von 2 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze 2 auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze von 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat, Maleat und Xinafoat.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft

vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Salze 1 zur Herstellung eines ferner die Verbindung der Formel 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann die Applikation der Verbindungen 1 und 2 gleichzeitig oder nacheinander erfolgen, wobei die gleichzeitige Gabe der Verbindungen 1 und 2 erfindungsgemäß bevorzugt ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen an Salzen 1 und langwirksamer Betamimetika 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Salze 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen

Molekulargewichts der verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher beispielsweise das Kation 1' sowie die freie Base der Verbindung 2 zugrunde gelegt.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und die freie Base der Verbindung der Formel 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1, bevorzugt 1:20 bis 100:1, besonders bevorzugt von 1:15 bis 50:1 liegen.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und die freie Base der Verbindung 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß das Kation 1' und die Verbindung 2 gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000 $\mu$ g, bevorzugt von 10 bis 2000 $\mu$ g, besonders bevorzugt von 15 bis 1000 $\mu$ g, ferner bevorzugt von 20 bis 800 $\mu$ g, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 750 $\mu$ g, bevorzugt von 40 bis 700 $\mu$ g pro Einmalgabe enthalten sind, wobei diesen Gesamtdosierungen die freie Base der Verbindung 2 zugrunde gelegt wird.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und Verbindung der Formel 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 15 $\mu$ g, 20 $\mu$ g, 25 $\mu$ g, 30 $\mu$ g, 35 $\mu$ g, 40 $\mu$ g, 45 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 55 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 65 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 75 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 85 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 95 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 105 $\mu$ g, 110 $\mu$ g, 115 $\mu$ g, 120 $\mu$ g, 125 $\mu$ g, 130 $\mu$ g, 135 $\mu$ g, 140 $\mu$ g, 145 $\mu$ g, 150 $\mu$ g, 155 $\mu$ g, 160 $\mu$ g, 165 $\mu$ g, 170 $\mu$ g, 175 $\mu$ g, 180 $\mu$ g, 185 $\mu$ g, 190 $\mu$ g, 195 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 205 $\mu$ g, 210 $\mu$ g, 215 $\mu$ g, 220 $\mu$ g, 225 $\mu$ g, 230 $\mu$ g, 235 $\mu$ g, 240 $\mu$ g, 245 $\mu$ g, 250 $\mu$ g, 255 $\mu$ g, 260 $\mu$ g, 265 $\mu$ g, 270 $\mu$ g, 275 $\mu$ g, 280 $\mu$ g, 285 $\mu$ g, 290 $\mu$ g, 295 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 305 $\mu$ g, 310 $\mu$ g, 315 $\mu$ g, 320 $\mu$ g, 325 $\mu$ g, 330 $\mu$ g, 335 $\mu$ g, 340 $\mu$ g, 345 $\mu$ g, 350 $\mu$ g, 355 $\mu$ g, 360 $\mu$ g, 365 $\mu$ g, 370 $\mu$ g, 375 $\mu$ g, 380 $\mu$ g, 385 $\mu$ g, 390 $\mu$ g, 395 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 405 $\mu$ g, 410 $\mu$ g, 415 $\mu$ g, 420 $\mu$ g, 425 $\mu$ g, 430 $\mu$ g, 435 $\mu$ g, 440 $\mu$ g, 445 $\mu$ g, 450 $\mu$ g, 455 $\mu$ g, 460 $\mu$ g, 465 $\mu$ g, 470 $\mu$ g, 475 $\mu$ g, 480 $\mu$ g, 485 $\mu$ g, 490 $\mu$ g, 495 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 505 $\mu$ g, 510 $\mu$ g, 515 $\mu$ g, 520 $\mu$ g, 525 $\mu$ g, 530 $\mu$ g, 535 $\mu$ g, 540 $\mu$ g, 545 $\mu$ g, 550 $\mu$ g, 555 $\mu$ g, 560 $\mu$ g, 565 $\mu$ g, 570 $\mu$ g, 575 $\mu$ g, 580 $\mu$ g, 585 $\mu$ g, 590 $\mu$ g, 595 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 605 $\mu$ g, 610 $\mu$ g, 615 $\mu$ g, 620 $\mu$ g, 625 $\mu$ g, 630 $\mu$ g, 635 $\mu$ g, 640 $\mu$ g, 645 $\mu$ g, 650 $\mu$ g, 655 $\mu$ g, 660 $\mu$ g, 665 $\mu$ g, 670 $\mu$ g, 675 $\mu$ g, 680 $\mu$ g, 685 $\mu$ g, 690 $\mu$ g, 695 $\mu$ g, 700 $\mu$ g oder ähnliches beträgt. Auch hier sind die genannten Dosierungen auf den Gehalt der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen an freier Base der Verbindung 2 bezogen. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa  $\pm 2,5 \mu$ g, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und

2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige

5 Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

10

**A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

15 Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist.

25

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu  $250\mu\text{m}$ , bevorzugt zwischen 10 und  $150\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt zwischen 15 und  $80\mu\text{m}$  auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere

30 Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis  $9\mu\text{m}$  beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis  $10\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1 bis  $6\mu\text{m}$ , dem Hilfsstoff oder der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält

oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die 1 und 2 gegebenenfalls in Verbindung mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels des unter dem Namen Turbuhaler® bekannten Inhalators beziehungsweise mit Inhalatoren wie sie beispielsweise in der EP 237507 A offenbart werden, appliziert werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

20

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

#### **B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.



Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt chlorierten und

5 fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen

10 derselben, wobei die Treibgase TG134a, TG227 und Gemische derselben bevorzugt sind.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants),

15 Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten

20 beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10  $\mu\text{m}$ , bevorzugt

25 von 0,1 bis 6  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1 bis 5  $\mu\text{m}$  auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der

30 vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

35 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung

dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

**C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Erfindungsgemäß treibgasfreie Inhalationslösungen enthalten beispielsweise wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische, gegebenenfalls ethanolische im Gemisch mit wässrigen Lösungsmitteln. Im Falle wässrig/ethanolischer Lösungsmittelgemische ist der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent Ethanol. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2 getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100 ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten

Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie

Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in

der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100  $\mu\text{L}$ , bevorzugt weniger als 50  $\mu\text{L}$ , besonders bevorzugt zwischen 10 und 30  $\mu\text{L}$  Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20  $\mu\text{m}$ , bevorzugt weniger als 10  $\mu\text{m}$ , so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

- 10 Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

15

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden.

- 20 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie

25

Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene

- 30 erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationslösungen, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten. Als eine Darreichungsform werden auch Darreichungsformen verstanden, die die beiden Bestandteile 1 und 2 in

35 Zweikammer-Kartuschen enthalten, wie sie beispielsweise durch die WO 00/23037 offenbart werden. Auf diese wird an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen.

Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen

Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige

- 5 Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung

- 10 Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder
- 15 transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden

- 20 beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele, die in Analogie zu im Stand der Technik an sich bekannten Verfahren erhalten werden können, dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne allerdings den Umfang der Erfindung auf selbige zu beschränken.

**Formulierungsbeispiele****A) Inhalationspulver:**

1)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b>1'</b> -Bromid	200
<b>2</b> (Hydrochlorid)	25
Lactose	24775
<b>Summe</b>	25000

5

2)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b>1'</b> -Bromid	100
<b>2</b> (Hydrochlorid)	50
Lactose	12350
<b>Summe</b>	12500

3)

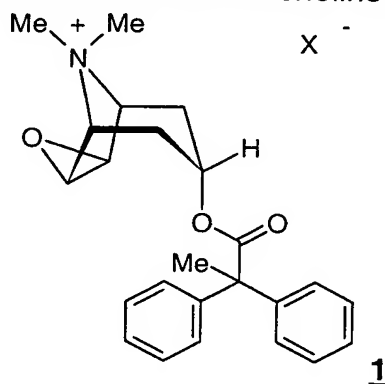
<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b>1'</b> -Bromid	200
<b>2</b> (Fumarsäuresalz)	50
Lactose	12250
<b>Summe</b>	12500

4)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b>1'</b> -Bromid	200
<b>2</b> (Maleinsäuresalz)	24
Lactose	24776
<b>Summe</b>	25000

# **Patentansprüche**

- 1) Arzneimittel enthaltend neben einem Anticholinergikum der Formel 1



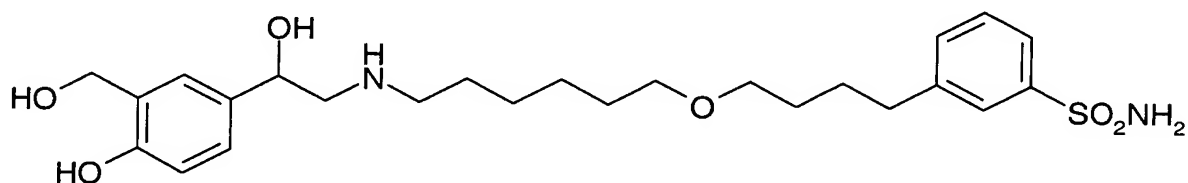
5 worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat

10

bedeuten

die Verbindung der Formel 2



gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomeren oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und Solvate, gegebenenfalls in Kombination mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

20

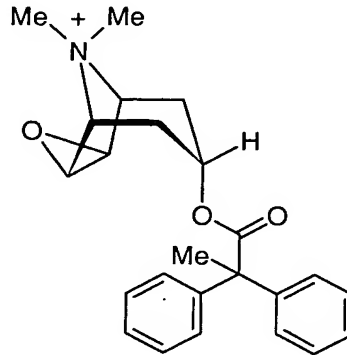
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

25

- 3) Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung 2 in Form der Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure oder Maleinsäure enthalten sind.

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung 2 in Form ihres R-Enantiomeren vorliegt.

- 5) 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1'



- 10 zu 2 (bezogen auf die freie Base) in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1 liegen.

- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.

15

- 7) Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen handelt.

20

- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.

25

- 9) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.



10) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.

5 11) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.

10

12) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.

15

13) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.

20

14) Inhalationslösung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthalten.

15) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.

25

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis eines neuen Anticholinergikums und eines neuen langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten,

- 5 Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

1/1

FIG. 1.

